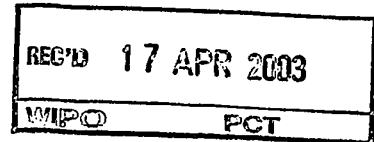


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 18 328.7

Anmeldetag: 24. April 2003

Anmelder/Inhaber: Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische
Fakultät – Universitätsklinikum Charité, Berlin/DE

Erstanmelder: Humboldt-Universität zu Berlin,
Berlin/DE

Bezeichnung: Mittel zur präventiven Therapie nach akutem
Schlaganfall

Priorität: 05.03.2002 DE 102 10 536.7

IPC: A 61 K 31/545

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

BEST AVAILABLE COPY

Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mittel zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern. Infektionen sind schwere Komplikationen, die regelhaft in der frühen Phase nach akutem Schlaganfall auftreten und einen prognostisch negativen Einfluss haben. Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Antiinfektiva, vor allem Antibiotika, die zur Prävention und Behandlung von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren sowie insbesondere auch beim Menschen eingesetzt werden. Die Erfindung betrifft weiterhin Mittel zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern. Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Substanzen, die immunmodulatorische Potenzen besitzen.

Der akute Schlaganfallpatient ist neben den direkten Folgen des Schlaganfalls, die von transitorische über permanente neurologische Ausfälle bis zum Tod infolge Hirndrucks reichen können, insbesondere in der Akut- und frühen Remissionsphase vor allem durch Infektionen gefährdet. Infektionen und insbesondere Pneumonien stellen die Hauptursache für die Mortalität beim Schlaganfall dar (Henon et al. 1995, Literaturverzeichnis hinter den Beispielen). So entwickeln 21-65% der akuten Schlaganfallpatienten Infektionen und 10-22% Pneumonien (Davenport et al. 1996, Castillo et al. 1998, Johnston et al. 1998, Grau et al. 1999, Georgilis et al. 1999, Langhorne et al. 2000). Im Vergleich mit der Inzidenz nosokomialer Infektionen, die bei durchschnittlich 7-10% aller Patienten auftreten (Bucher 2000) und unter postoperativen Patienten bei 3% liegen (Smyth & Emmerson 2000), wird die sehr hohe Infektionsrate bei akuten Schlaganfallpatienten besonders deutlich. In einer systematischen Untersuchung konnte aufgezeigt werden, dass am ersten und zweiten Tag nach dem Infarkt die Gefahr für eine Infektion am höchsten ist (Grau et al. 1999).

Moxifloxacin gehört zur Klasse der Fluorochinolone und enthält den Wirkstoff *1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]-*

pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbon-säure, bislang vor allem eingesetzt zur Behandlung von Atemwegsinfektionen (Zhanel et al. 2002).

Mezlocillin gehört zur Klasse der Acylaminopenicilline und enthält den Wirkstoff
5 *(2S,5R,6R)-3,3-Dimethyl-6-((R)-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidincarboxamido]-2-phenylacetamido)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure*.

Sulbactam gehört zur Klasse der β -Laktamasehemmer und enthält den Wirkstoff *(2S,5R)-3,3-Dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4,4-dioxid*.

0 Mezlocillin und Sulbactam werden bislang vor allem zur Behandlung von systemischen oder lokalen (Misch-) Infektionen sowie zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe eingesetzt (Wright 1999).

5 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, der medizinischen Praxis Mittel zur Verfügung zu stellen, die zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall geeignet sind. Die Aufgabe wurde durch den Einsatz von Antiinfektiva gelöst. Der Erfindung liegt ebenso die Aufgabe zugrunde, der medizinischen Praxis Mittel zur Verfügung zu stellen, die geeignet sind einer rasch nach einem akuten Schlaganfall einsetzenden Immundepression mit
0 konsekutiver Infektionsanfälligkeit entgegenzuwirken.

Diese Aufgabe wurde durch den Einsatz immunmodulatorischer Substanzen, z.B. von Zytokinen, Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (SNS), inaktivierten Parapox-
5 ovis-Viruspartikeln, Endotoxinbinder (rBPI21) gelöst. Es sind erfindungsgemäß Mittel zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten bspw. Zytokine oder Inhibitoren des SNS, inaktivierten Parapox-ovis-Viruspartikeln, rBPI21 enthalten.

3 Es sind erfindungsgemäß Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten Antiinfektiva und /oder immunmodulatorischen Substanzen zur Prävention und Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis enthalten, vor allem aus den Klassen der Cephalosporine und / oder Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolid sowie der

Fluorochinolone - und hier insbesondere Moxifloxacin - sowie Zytokine (Interleukine, Interferone), Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (Beta-Blocker, Alpha-Sympathomimetika), Endotoxinbinder (Lipopolysaccharid-bindendes Protein = LBP, BPI, rBPI21) und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln in pharmazeutischen Zubereitungen
5 enthalten.

Es hat sich zudem herausgestellt, dass es vor allem durch das SNS vermittelt zu einer zellulär-funktionellen Immundepression nach Schlaganfall kommt, welche so schwer ausgeprägt sein kann, dass sie zur spontanen Entstehung schwerer, Prognose-bestimmender
0 Infektionen führen kann. Die pharmakologische Hemmung des SNS, die Bindung von Endotoxinen, eine Immunstimulation oder die Gabe von Zytokinen (innerhalb der ersten 0 bis 7 Tage) kann die Immundepression aufheben und die Entstehung von Infektionen verhindern, weiterhin kann eine frühe präventive Antiinfektiva-Therapie (innerhalb der ersten 0 bis 7 Tage) zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beim akuten Schlaganfall
5 führen.

Erfindungsgemäß ist in einem allgemein anerkannten Tiermodell des Schlagfalls (Maus; Okklusion der A. cerebri media (MCAO) – Hata et al. 1998) eine früh einsetzende (innerhalb der ersten 12 Stunden) und lange anhaltende schwere Immunsuppression erkannt worden.

Die Immunsuppression zeigt sich auf zellulärer Ebene einerseits in Form einer Lymphopenie der T-, B- und NK-Zellen sowie andererseits in Funktionsdefiziten der Monozyten und Lymphozyten unter anderem durch eine verminderte Sekretion des proinflammatorischen Zytokins IFN- γ gekennzeichnet. Die Immunsuppression ist vor allem durch eine Überaktivierung des SNS vermittelt. Im Verlauf von 2 bis 4 Tagen nach dem Schlaganfall kommt es spontan zu einer schweren Infektion bei den Tieren. Es handelt sich hierbei um eine bakterielle (E.coli) Sepsis und Pneumonie, die bei ca. 60% der Tiere letal endet. Durch eine erfindungsgemäße frühe präventive Antiinfektivagabe (mit Moxifloxacin innerhalb der ersten 24 h) wird die Letalität drastisch gesenkt bzw. in einem weiteren Aspekt der Erfindung durch die Blockierung des SNS mit Betablockern oder durch die Gabe von IFN- γ konnte die Entstehung der Infektionen ebenso verhindert werden.

Die präventive Therapie mit Antiinfektiva (z.B. Moxifloxacin) innerhalb der ersten 7 Tage nach Erkrankungsbeginn stellt einen neuartigen Therapieansatz in der Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität dieser Erkrankung zu

senken. Insbesondere wird dadurch ein effektiver Therapieansatz für die Verhinderung der häufigen Infektions-Komplikationen zur Verfügung gestellt.

5 Diese Komplikationen führen zu einem verzögerten akut-stationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive Frührehabilitation. Diese Komplikationen bedingen zu einem großen Teil die relativ hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995). Diese Komplikationen bedingen des weiteren Fieber - einem unabhängigen Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall (Castillo et al. 1998). Die Behandlung dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall.

0

5 Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Antibiotikum (Moxifloxacin) oder mehreren Antiinfektiva präventiv behandelt und so vor Infektionen (wie z.B. Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis) geschützt. Damit wird die direkte und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Die präventive Antiinfektivatherapie soll über 1-7 Tage erfolgen.

Das Wesen der Erfindung liegt in der Verwendung bekannter Mittel zu einem neuen Zweck und in einer Kombination bekannter Elemente - den Antiinfektiva / Antibiotika - und einer neuen Wirkung - ihrem Einsatz zur Beeinflussung von Infektions-Komplikationen durch eine frühe präventive Antiinfektiva-Therapie nach akutem Schlaganfall - die in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Vorteil und den erstrebten Erfolg ergeben, der darin liegt, dass nunmehr Mittel zur präventiven Therapie zur Verfügung stehen, die zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beim akuten Schlaganfall führen.

5 Die Erfindung richtet sich ferner auf die Verwendung von Antiinfektiva / Antibiotika zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall sowie zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.

1 Dazu gehört ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur präventiven Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis nach akutem Schlaganfall.

Unter einer frühen präventiven Antiinfektiva-Therapie nach akutem Schlaganfall wird verstanden, dass die Behandlung innerhalb von 72 Stunden nach dem Schlaganfall einsetzt.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die immunmodulatorische Therapie mit Zytokinen (z.Bsp. IFN- γ), inaktivierten Parapockenviren (bspw. inaktivierten Parapoxvirus ovis), die Endotoxinbindung (bspw. mit rBPI21) oder die Blockade des SNS (z.B. Betablocker, z.B. Propranolol) innerhalb der ersten 7 Tage nach Erkrankungsbeginn einen neuartigen Therapieansatz in der Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität dieser Erkrankung zu senken. Insbesondere wird dadurch ein effektiver Therapieansatz für die Verhinderung der häufigen Infektions-Komplikationen zur Verfügung gestellt. Diese Komplikationen führen zu einem verzögerten akut-stationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive Frührehabilitation. Diese Komplikationen bedingen zu einem großen Teil die relativ hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995). Diese Komplikationen bedingen des weiteren Fieber - einen unabhängigen Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall (Castillo et al. 1998). Die Verhinderung dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall.

Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden innerhalb von 72h Stunden nach Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Zytokin und/oder durch pharmakologische Sympathikusblockade und/oder durch pharmakologische Endotoxinbindung oder immunstimulierend behandelt und so der Entstehung einer Immundepression vorgebeugt und vor Infektionen (wie z.B. Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis) geschützt. Damit wird die direkte und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Diese immunmodulatorische Behandlung soll von Tag 0 - 7 nach akutem Schlaganfall erfolgen, je nach im Einzelfall durchzuführender klinischer Studie.

Das Wesen der Erfindung liegt in der Verwendung bekannter Mittel zu einem neuen Zweck und in einer Kombination bekannter Elemente - den Zytokinen, Immunstimulation und Antisymphatikotonika - und einer neuen Wirkung - ihrem Einsatz zur Verhinderung einer Immundepression nach akutem Schlaganfall - die in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Vorteil und den erstrebten Erfolg ergeben, der darin liegt, dass nunmehr Mittel zur präventiven Therapie zur Verfügung stehen, die zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beim akuten Schlaganfall führen.

Die Erfindung richtet sich ferner auf die Verwendung von Zytokinen und Pharmaka zur Blockade des SNS, Endotoxinbindnern und Immunstimulantien zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall sowie zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall.

Dazu gehört ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Linderung oder Aufhebung einer Immundepression nach akutem Schlaganfall. Unter einer frühen immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall wird verstanden, dass die Behandlung innerhalb von 1 Woche nach dem Schlaganfall einsetzt.

Die Erfindung betrifft in einem Aspekt die Verwendung eines Antiinfektivums und/oder Immunmodulators zur Herstellung eines Mittels und oder einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall. Es sind erfindungsgemäß Mittel und pharmazeutische Zubereitungen zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten Antiinfektiva zur Prävention und Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis enthalten, vor allem aus den Klassen der Cephalosporine und / oder Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolide sowie der Fluorochinolone - und hier insbesondere Moxifloxacin - sowie Zytokine (Interleukine, Interferone), Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (Beta-Blocker, Alpha-Sympathomimetika), Endotoxinbinder (Lipopolysaccharid-bindendes Protein = LBP, BPI, rBPI21) und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten.

Die präventive Therapie mit Antiinfektiva (z.B. Moxifloxacin) innerhalb der ersten 7 Tage nach Erkrankungsbeginn stellt einen neuartigen Therapieansatz in der Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität dieser Erkrankung zu senken.

Die häufig auftretenden Infektionskomplikationen führen zu einem verzögerten akut-stationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive Frührehabilitation. Zudem bedingen sie zu einem großen Teil die relativ hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995) und verursachen des weiteren Fieber, das als unabhängiger

Risikofaktor einen ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall verursacht (Castillo et al. 1998). Die Behandlung dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall.

5 Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden zum frühest möglichen Zeitpunkt spätestens jedoch innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Antiinfektivum, insbesondere einem Breitbandantibiotikum, insbesondere einem Antibiotikum (Moxifloxacin) oder mehreren Antiinfektiva behandelt. Damit wird die direkte und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Die präventive Antiinfektivtherapie soll über 1-7 Tage erfolgen. Die bevorzugte Dosierung richtet sich nach der jeweils üblichen wirksamen Tagesdosis des/der Antiinfektiva zur Behandlung der o.g. Infektionen. Das Antiinfektivum wird bevorzugterweise oral oder parenteral verabreicht. Moxifloxacin wird in der Dosierung 400 mg einmal am Tag oral oder parenteral verabreicht.

5 Das zur Anwendung kommende Antiinfektivum kann ein oder mehrere Antibiotika in pharmazeutischer Zubereitung enthalten. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden mehrere verschiedenen Antiinfektiva kombiniert.

Bevorzugt werden die Antibiotika aus den Klassen der Cephalosporine, Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolid und / oder der Fluorochinolone ausgewählt. Hiervon werden besonders bevorzugt Breitbandantibiotika, besonders Fluorochinolone und Carbapeneme. Am bevorzugtesten kommt Moxifloxacin (*1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbon-säure*) zur Verwendung da Moxifloxacin alle beim Schlaganfall-Patienten auftretenden Infektionserreger abdeckt, nur einmal pro Tag appliziert werden muss und sehr sicher ist.

Die erfindungsgemäße Verwendung eines Antiinfektivums zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall ist für Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere für den Menschen nutzbringend. Nebst der Hauptanwendung im humanen Bereich können demgemäß gleichermaßen veterinärmedizinische Produkte bzw. Medikamente hergestellt werden.

Bevorzugt wird die Verwendung eines Antiinfektivums zum Schutz vor Infektionen - Pneumonien, Harnwegsinfektionen und / oder Sepsis - nach akutem Schlaganfall.

5 Gemäß der vorliegenden Erfindung kommt ein Immunmodulator zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Anwendung der dadurch gekennzeichnet ist, dass dieser ausgewählt sein kann aus der Gruppe, welche Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS umfassen, wobei bevorzugt Interferone, Interleukine und Betarezeptorenblocker angewendet werden. Als erfindungsgemäße Interferone bzw. Betarezeptorblocker werden bevorzugt. Am bevorzugtesten sind der beta-Blocker Propranolol, das Interferon IFN- γ , der Endotoxinbinder rBPI-21, Lipopolysaccharid-bindendes Protein = LBP, sowie inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikel.

Der oder die Immunmodulatoren werden zur Herstellung eines Medikamentes bzw. pharmazeutischen Formulierung gemäß der Erfindung verwendet die zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere beim Menschen dienen kann.

Die Erfindung sieht auch die Verwendung eines oder mehrerer Antiinfektiva und eines oder mehrerer Immunmodulatoren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven, antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall vor wobei das Antiinfektivum ausgewählt sein kann aus der Gruppe welche Breitbandantibiotika umfasst und der Immunmodulator ausgewählt ist aus der Gruppe welche Inhibitoren des SNS, Zytokine, Endotoxinbinder und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln umfasst. Bevorzugt ist das Antiinfektivum Moxifloxacin und der Immunmodulator IFN- γ .

Die Erfindung kann auch in Form eines Kits vorliegen, dieser umfasst in getrennter oder kombinierter Form eine Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Immunmodulator welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS und ein Antiinfektivum welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Cephalosporine, Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolide und / oder der Fluorochinolone.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Behandlung von Patienten nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, die Mortalitätsrate zu senken, wobei auch Infektionen nach dem Schlaganfall verhindert werden sollen. Hierbei wird einem Patienten welcher diese Behandlung benötigt, also einen Schlaganfall erlitten hat eine wirksame Dosis eines
5 Antiinfektivums und/oder eines Immunmodulators verabreicht. Bevorzugt wird dem Patienten die Dosis direkt nach dem Schlaganfall verabreicht. Es können auch Mischungen aus einem oder mehrerer Antiinfektiva verabreicht werden und einem oder mehrer Immunmodulatoren. Bevorzugt werden folgende Mischungen aus einem oder mehreren Breitbandantibiotika sowie aus einem oder mehreren Zytokinen und /oder Endotoxinbindern
0 und/oder Parapox-ovis-Viruspartikeln. An den folgenden 1-7 Tagen sollen die jeweils üblichen Tagesdosen der o.g. Antiinfektiva (1mg- 100g) und Immunmodulatoren (1µg-100g) verwendet werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Mittel kann durch bekannte Formulierungen
5 geschehen, also Formulierungen, die *bis dato* für die jeweiligen Wirkstoffe zur Anwendung kam. Die Erfindung sieht aber auch vor, neue Formulierungen zu erstellen, die speziell für die Infarktpatienten geeignet sind, z.B. für intrathekale, nasale, intramuskuläre, intratracheale, intrabronchiale, subcutane, intravenöse, intraarterielle, perimucosale, enterale und orale.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Mittel kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerolsole, Pillen, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch
5 wirksame Mittelkonzentration jeweils in einer Konzentration vorliegen wie sie für diese Mittel üblicherweise bisher angewendet wurde, bzw. von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen,, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen. Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Mittel mit
3 Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfsstoffe verwendet werden können.

- Als Hilfsstoffe erwähnt seien z.B. Wasser, nicht-toxische Lösungsmittel, wie Parafin, (z.B. Erdölfraktionen), Pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß/-Sesamöl), Alkohole, (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerde, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure, und Natriumsulfat). Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bevorzugt oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung der erfindungsgemäßen Medikamente können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine, und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden.
- Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.
- Die Erfindung umfasst ferner einen Kit umfassend in getrennter Form eine Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Immunmodulator welcher ausgewählt sein kann, aus der obig beschriebenen Gruppe der Immunmodulatoren und ein Antiinfektivum welches ausgewählt sein kann, aus der obig beschriebenen Gruppe der Antiinfektiva.
- Die Erfindung umfasst ferner die Verwendung von Immunmodulatoren und Antiinfektiva zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bzw. Medikamentes, welcher beide Stoffe enthält. Gleichmaßen können von beiden Wirkungsgruppen mehrere vorhanden sein. Bevorzugt sind Breitbandantibiotika sowie Inhibitoren des SNS und / oder Zytokinen und / oder Endotoxinbindern und / oder Parapox-ovis-Viruspartikeln.
- Bevorzugtere Kombinationen sind Fluorochinolone und Carbapeneme und / oder Zytokinen. Am Bevorzugtesten sind Moxifloxacin IFN- γ .

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen mit Bezug auf die beigefügten Zeichnungen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein. In den Figuren zeigt:

5 Figur 1A: Bakteriämie und Pneumonie 3 Tage nach experimentellem Schlaganfall.

Figur 1B: Zelldifferenzierung mittels FACS-Analyse aus Blut (a-c), Milz (d-f) und Thymus (g) und Lymphozytenfunktionstests von Monozyten (h) und T-Zellen (i).

10 Figur 2A: Hyper- und Hypothermie nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels Antiinfektivum.

Figur 2B: Bakteriämie und Pneumonie 3 Tage nach experimentellem Schlaganfall.

5 Figur 3A: Letalität nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels eines Antiinfektivums.

Figur 3B: Verhinderung der Lymphopenie (a), Lymphozytenfunktionsstörung (b) und Entstehung schwerer Infektionen (c) durch pharmakologische Sympathikusblockade.

0 Figur 4: Attenuierung der Infektionsschwere in Lunge und Blut (Zahl der CFU) durch Gabe eines Zytokins.

Beispiele

5 A) Antiinfektivum

Beispiel 1A: Mausmodell der zerebralen Ischämie

Nach dem Mausmodell der zerebralen Ischämie wurden Mäuse MCAO-operiert, wobei die A.cerebri media für ca. 60 min verschlossen wird und ein für das Modell typischer zerebraler Infarkt entsteht. Als Kontrolle dient die sogenannte Sham-Operation, bei der die Tiere
0 gleichfalls MCAO-operiert werden, die A.cerebri media jedoch nur für ca. 1 min verschlossen wird. Ansonsten sind beide Paradigmen identisch. Damit kann der perioperative Stress als systematischer Fehler für die folgenden Ergebnisse als sicher ausgeschlossen gelten.

Figur 1A zeigt, dass die Mäuse 3 Tage nach Schlaganfall eine Bakteriämie und eine Pneumonie mit einer bakteriellen Infektionslast (mehr als 95% Escherichia coli) von $2 \cdot 10^4$ bzw. $4 \cdot 10^6$ Kolonie-formenden Einheiten/ml (CFU/ml) haben. Im Gegensatz dazu wird keine Infektion in den Kontrolltieren (Sham-operiert) gefunden.

5

Die Schlaganfalltiere entwickeln innerhalb der ersten 12 Stunden (h) nach dem Schlaganfall Fieber und beginnen nach weiteren 12 h eine hypotherme Körpertemperatur zu bekommen (Figur 2, Vektor-Gruppe). Im weiteren Verlauf entwickelt sich aus der Bakteriämie/Pneumonie das Bild einer Sepsis, an der die Tiere nach 4-6 Tagen versterben (Figur 3, Vektor-Gruppe).

10

Beispiel 2A: Einsatz eines Antiinfektivums

Durch eine präventive Therapie mit Hilfe des Antiinfektivums Mezlocillin plus Sulbactam wurden mittels eines sehr frühen – 0 bis 12 h nach akutem Schlaganfall - Behandlungsschemas sowohl die Infektionen (Daten nicht gezeigt) verhindert als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

15

Beispiel 3A: Einsatz von Mezlocillin plus Sulbactam

Durch eine präventive Therapie in Anlehnung an Beispiel 2 unter Einsatz von Mezlocillin plus Sulbactam wurden mittels eines späteren – 12 bis 24 h nach akutem Schlaganfall - Behandlungsschemas sowohl die Infektionen verhindert (Daten nicht gezeigt) als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

20

Beispiel 4A: Einsatz von Moxifloxacin

Durch eine präventive Therapie mit Moxifloxacin wurden durch ein sehr frühes (0-12 h nach akutem Schlaganfall) als auch in einem etwas späteren (12-24 h nach akutem Schlaganfall) Behandlungsschema sowohl die Infektionen (Pneumonie, Sepsis) verhindert als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert (Figur 2 und 3).

25

30

B) Immunmodulation

Beispiel 1B: Mausmodell der zerebralen Ischämie

Nach dem Mausmodell der zerebralen Ischämie wurden Mäuse MCAO-operiert, wobei die A.cerebri media für ca. 60 min verschlossen wird und ein für das Modell typischer zerebraler

Infarkt entsteht. Als Kontrolle dient die sogenannte Sham-Operation, bei der die Tiere gleichfalls MCAO-operiert werden, die A.cerebri media jedoch nur für ca. 1 min verschlossen wird. Ansonsten sind beide Paradigmen identisch. Damit kann der perioperative Stress als systematischer Fehler für die folgenden Ergebnisse als sicher ausgeschlossen gelten.

Figur 1B zeigt, dass die Mäuse innerhalb eines halben Tages nach dem Schlaganfall eine deutliche Reduktion in der Zahl ihrer im Blut zirkulierenden Lymphozyten (im Detail: B-Zellen, T-Zellen und NK-Zellen) erfahren (Fig 1:a-c). Diese schwere Lymphopenie hält mindestens 14 Tage lang an und betrifft auch die Milz und den Thymus (Fig 1: d – g), welche wesentliche immunologische Reifungsorgane sind. Neben der rein numerischen Abnahme findet sich auch eine funktionelle Beeinträchtigung mit Störung der Zytokinsekretionskapazität nach Stimulation (Fig 1: h und j). Neben der Monozytenfunktionsstörung, welche sich in einer TNF- γ - Sekretionsstörung für 2 Tage nach LPS-Stimulation ausdrückt, ist eine Lymphozytenalteration nach ConA-Stimulation nachweisbar, die 14 Tage nach dem Schlaganfall anhält und im Wesentlichen einen Th1 - zu Th2 - Shift bedingt (veränderte IFN- γ / IL4 - Ratio), was einen Verlust an proinflammatorischer Potenz bedeutet. Auch die Sham-operierten Tiere weisen Veränderungen vorgenannter Parameter auf, jedoch sind diese kleiner. B- und NK-Zellen fallen nach dem OP-Streß etwas nur im Blut ab. In der Milz und im Thymus lassen sich stressbedingt keine wesentlichen Veränderungen ausmachen und die funktionellen Parameter der Monozyten und Lymphozyten bleiben auf Kontrollniveau. Figur 2 zeigt, dass die Mäuse 3 Tage nach Schlaganfall eine Bakteriämie und eine Pneumonie mit einer bakteriellen Infektionslast (mehr als 95% Escherichia coli) von $2 \cdot 10^5$ bzw. $4 \cdot 10^7$ Kolonie-formenden Einheiten/ml (CFU/ml) haben. Im Gegensatz dazu wird keine Infektion in den Kontrolltieren (Sham-operiert) gefunden.

Beispiel 2B: Blockade des SNS durch Gabe von Propranolol (einem unspezifischen Betablocker) nach experimentellem Maus - Schlaganfall konnte der Abfall der T- und NK - Zellen verhindert werden und das Ausmaß der B-Zelllymphopenie deutlich reduziert werden (Fig 2a). Außerdem verhindert die Blockade des SNS durch Propranolol auch die Funktionsstörung der verbleibenden Monozyten (TNF- γ - Sekretion) und Lymphozyten (IFN- γ / IL4 - Ratio) (Fig 2B). Die Blockade des SNS kann ebenso die Entstehung der Infektionen in Lunge (Pneumonie) und Blut (Sepsis) verhindern (Fig 2C)

Beispiel 3B: Gabe von Zytokinen

Durch die Gabe von IFN- γ konnte sowohl die Keimzahl in der Lunge als auch noch deutlicher die Keimzahl im Blut reduziert werden.

5

Literaturverzeichnis

Bucher A (2000). Hand hygiene-is hand disinfection the best solution. *Tidsskr Nor Laegeforen* 120:472-5

10

Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M (1998). Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 29:2455-2460.

Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP (1996). Complications after acute stroke. *Stroke* 27(3):415-20

Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, Bassiakos Y, Vemmos K (1999). Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 246:203-9

15

Grau AJ, Buggle F, Schnitzler P, Spiel M, Lichy C, Hacke W (1999). Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 171:115-20

Hata R, Mies G, Wiessner C, Fritze K, Hesselbarth D, Brinker G, Hossmann KA (1998). A reproducible model of middle cerebral artery occlusion in mice: hemodynamic, biochemical, and magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 18(4):367-75

20

Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995 Mar;26(3):392-8

25

Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE Jr, Haley EC Jr (1998). Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 29(2):447-53

Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G (2000). Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 31:1223-9

30

Smyth ET, Emmerson AM (2000). Surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect* 45(3):173-84

Wright AJ (1999). The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1999 Mar;74(3):290-307

Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ (2002).

A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 62(1):13-59

Patentansprüche

1. Verwendung eines oder mehrerer Antiinfektiva und/oder eines oder mehrerer Immunmodulatoren zur Herstellung eines Mittels und/oder einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.
2. Verwendung eines Antiinfektivums nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Antiinfektivum ein oder mehrere Antibiotika in pharmazeutischer Zubereitung enthält.
3. Verwendung eines Antiinfektivums nach Anspruch 2, wobei das oder die Antibiotika aus den Klassen der Cephalosporine, Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolide und / oder der Fluorochinolone ausgewählt sein können.
4. Verwendung eines Antiinfektivums nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Moxifloxacin (*1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbonsäure*) enthalten ist.
5. Verwendung eines Antiinfektivums nach Anspruch 3, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung wobei Mezlocillin und Sulbactam zusammen verwendet werden.
6. Verwendung eines Antiinfektivums nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere beim Menschen.
7. Verwendung eines Antiinfektivums nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zum Schutz vor Infektionen - Pneumonien, Harnwegsinfektionen und / oder Sepsis - nach akutem Schlaganfall.

8. Verwendung eines Immunmodulators nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass der Immunmodulator ausgewählt ist aus der Gruppe, welche Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS oder Endotoxinbinder oder Parapox-ovis-Viurspartikel umfassen.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8 wobei der oder die Immunmodulatoren ausgewählt sind aus der Gruppe, welche Interferone und Betarezeptorenblocker umfassen.
10. Verwendung nach Anspruch 8 wobei eines der folgenden Interferone bzw. Betarezeptorblocker zur Anwendung kommt, Propranolol IFN- γ .
- 10 11. Verwendung nach Anspruch 7 bis 9 zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere beim Menschen.
- 15 12. Verwendung eines oder mehrerer Antiinfektiva und eines oder mehrerer Immunmodulatoren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven, antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall nach einem der obigen Ansprüche wobei das Antiinfektivum ausgewählt sein kann aus der Klasse welche Cephlosporine und / oder Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolid sowie der Fluorochinolone umfasst und der Immunmodulator ausgewählt ist aus der Gruppe welche Zytokine (Interleukine, Interferone), Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (Beta-Blocker, Alpha-Sympathomimetika), Endotoxinbinder und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln umfasst. Verwendung nach Anspruch 11 wobei das Antiinfektivum Moxifloxacin ist und der Immunmodulator IFN- γ ist.
- 20 13. Kit umfassend in getrennter oder kombinierter Form eine Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Immunmodulator welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS und ein Antiinfektivum welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Cephlosporine, Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolid und / oder der Fluorochinolone.
- 25 30

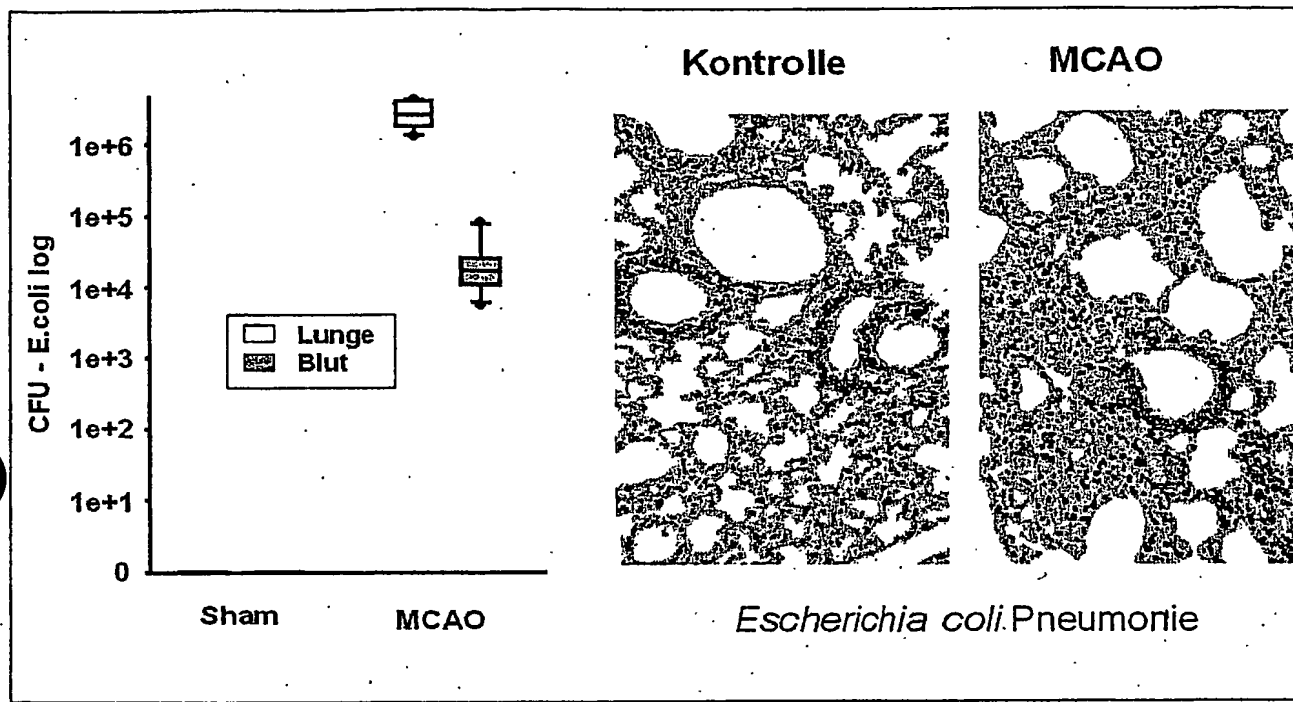
Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Mittel und deren Verwendung zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall, insbesondere mit dem Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern.

- 5 Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Antiinfektiva und/oder immunmodulatorische Mittel, beispielsweise um Zytokine und/oder Inhibitoren des SNS.

Figur 1A:

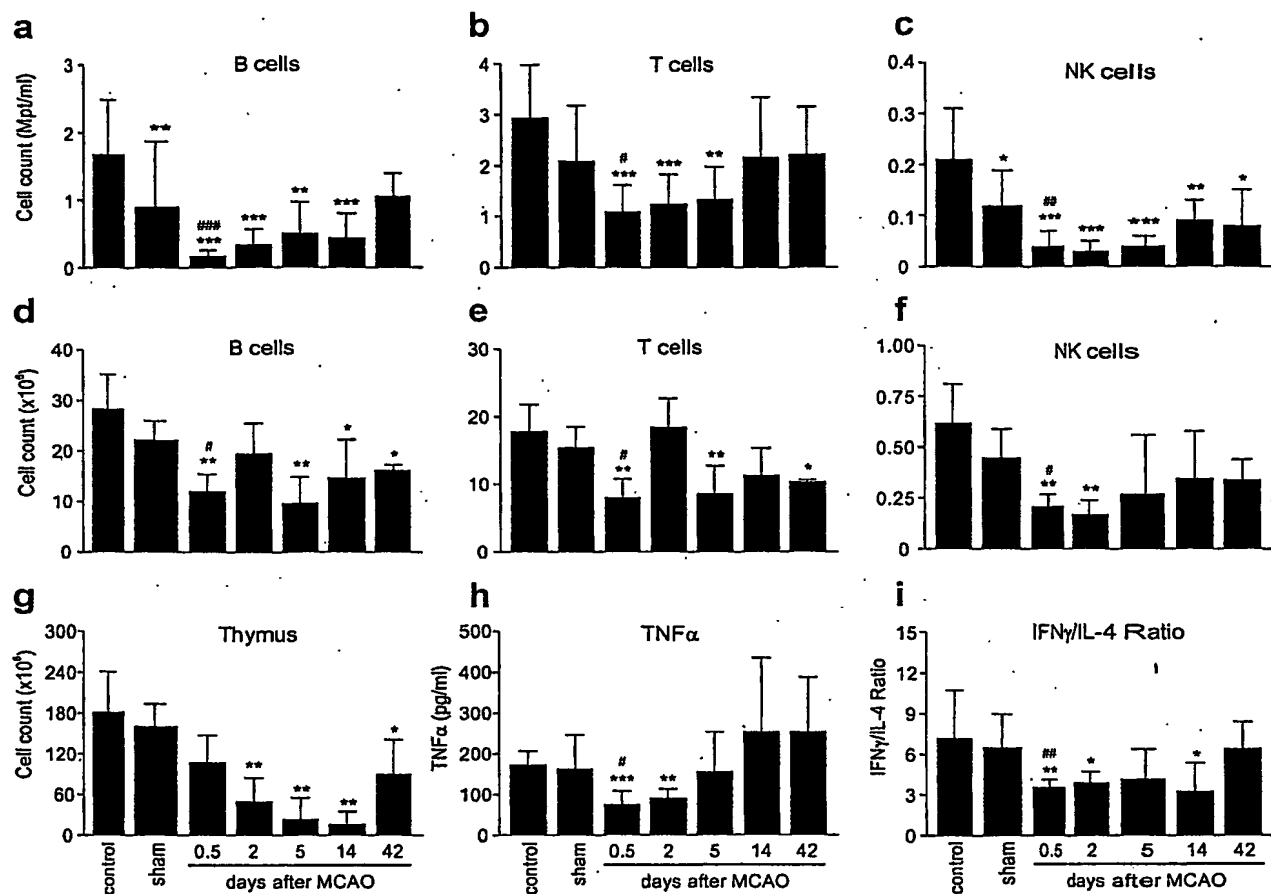
1 / 7



5

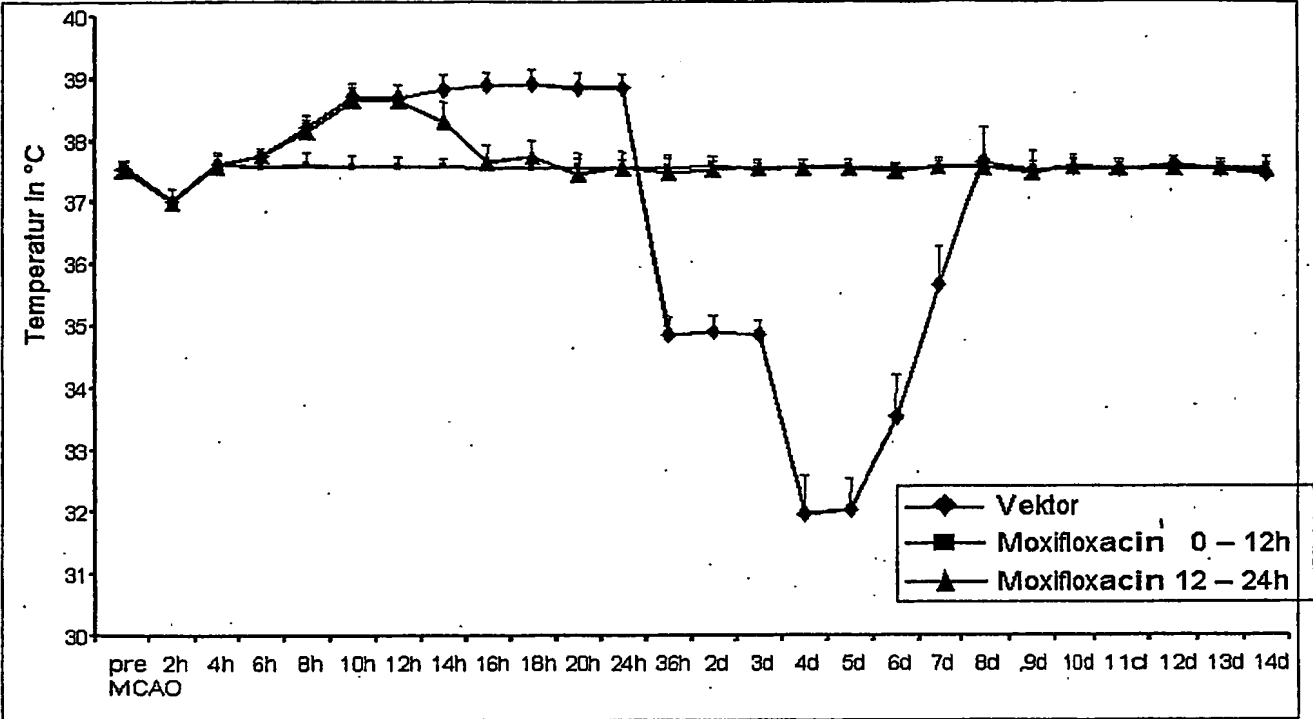
Figur 1B:

2/7



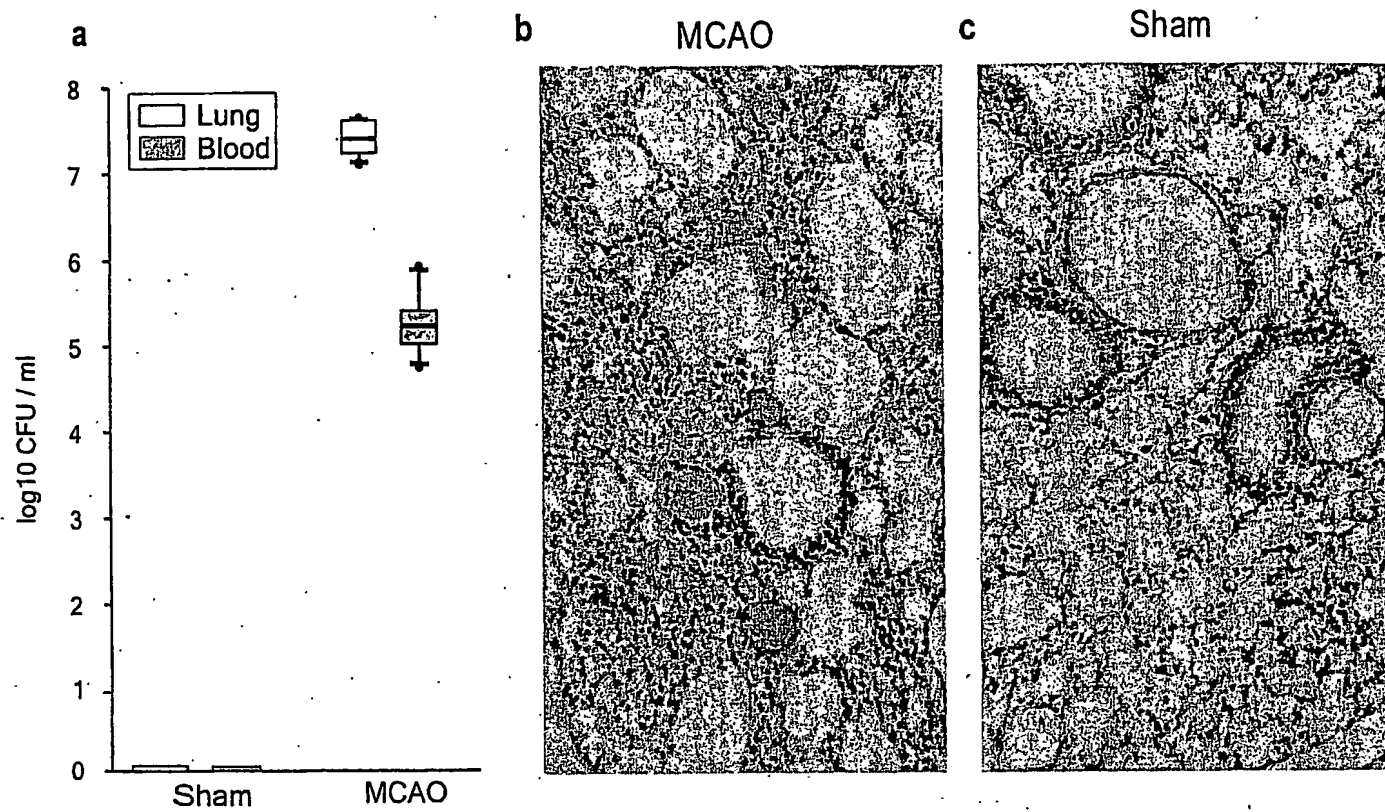
Figur 2A:

3 / 7



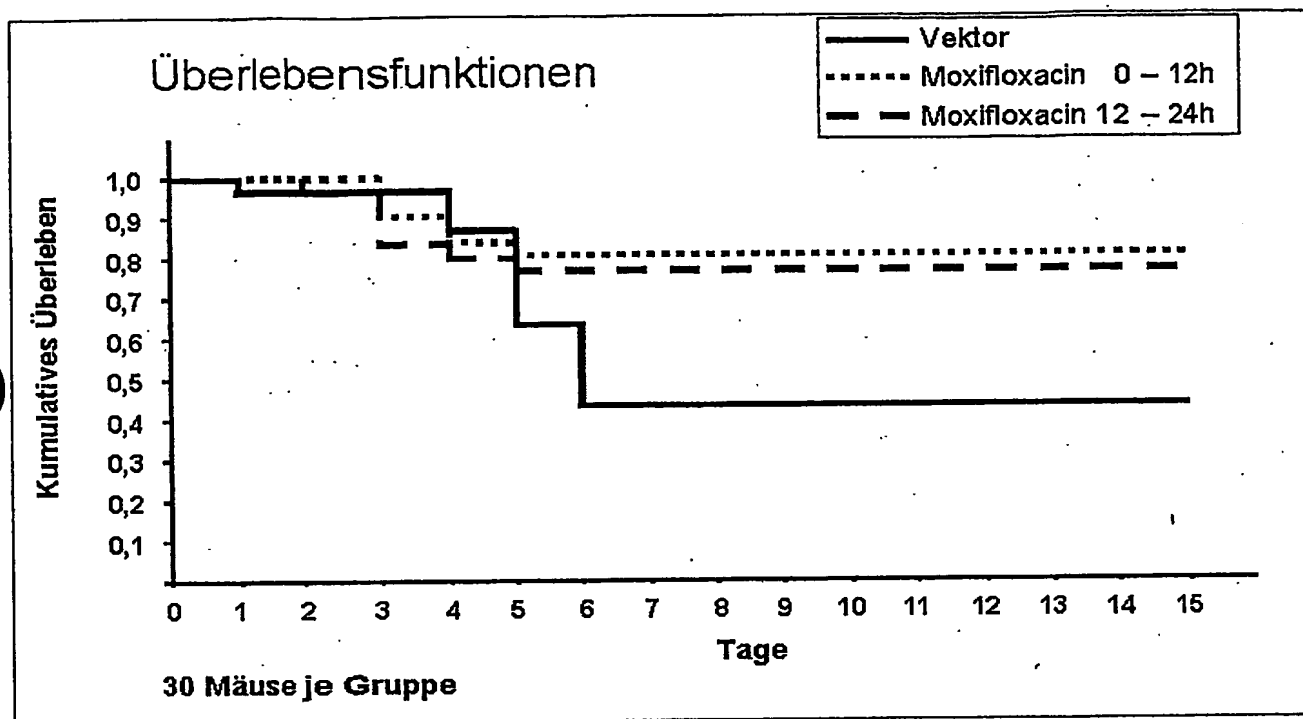
Figur 2B:

4 / 7



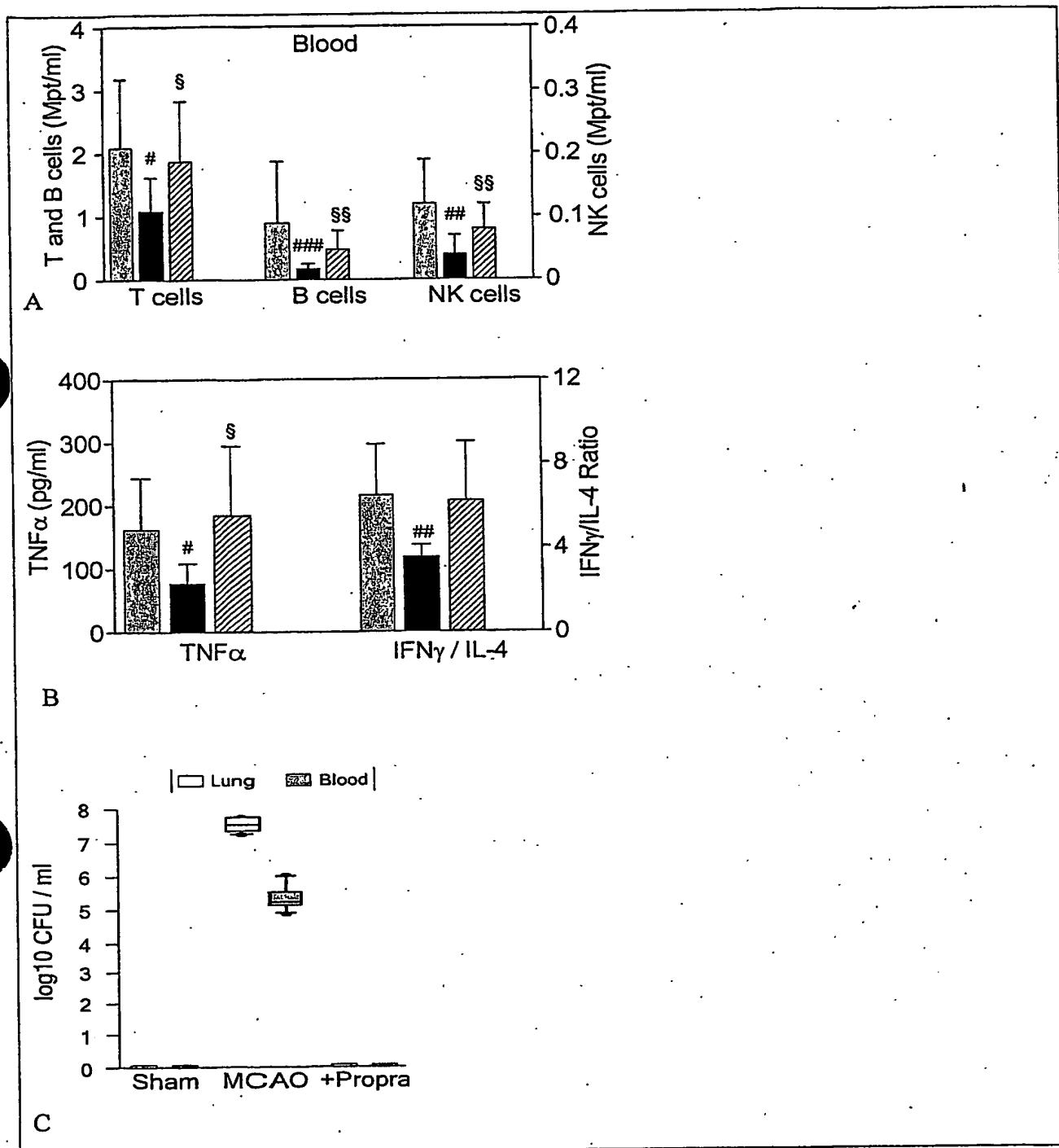
Figur 3A:

5/7



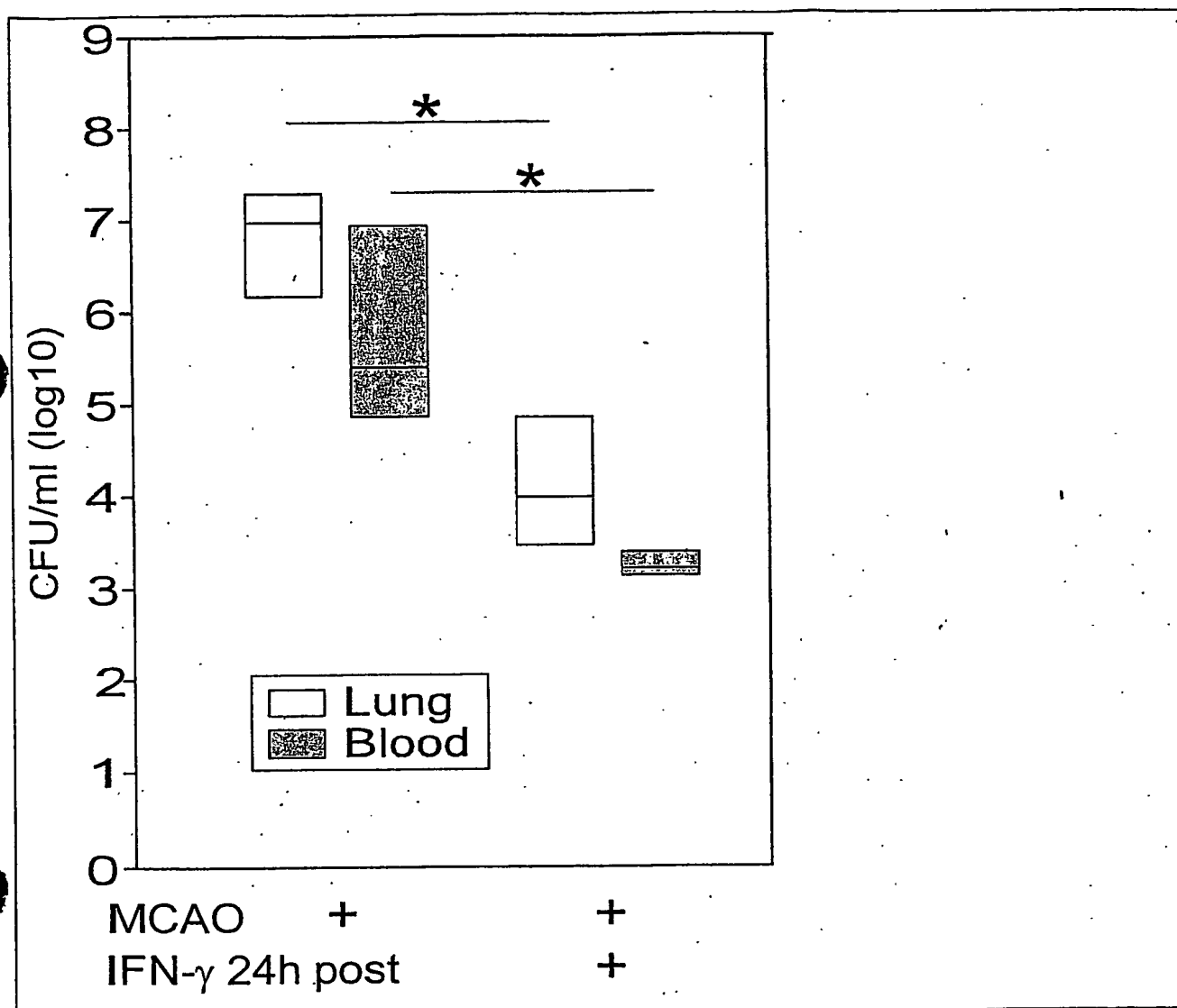
Figur 3B:

6/7



Figur 4:

7/7



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.